

## Process for the preparation of scyllo-inositol

**Patent number:** DE3405663  
**Publication date:** 1985-08-22  
**Inventor:** PRAEFCKE KLAUS PROF DR ING (DE); KOHNE  
BERND DR (DE)  
**Applicant:** MERCK PATENT GMBH (DE)  
**Classification:**  
- international: C07C35/16; C07C35/00; (IPC1-7): C07C35/16  
- european: C07C35/16  
**Application number:** DE19843405663 19840217  
**Priority number(s):** DE19843405663 19840217

[Report a data error here](#)

### Abstract of DE3405663

A process for the preparation of scyllo-inositol from myo-inositol via myo-inosose, in which the mixture obtained after the oxidation is subjected to an esterification in which a well-crystallising ester of myo-inosose is formed, which is then converted into scyllo-inositol by reduction and hydrolysis.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-248637

⑪ Int. Cl. <sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)12月9日

C 07 C 35/16  
27/02  
29/78

7457-4H  
7457-4H  
7457-4H

審査請求 未請求 発明の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 シロ-イノシトールの製造方法

⑮ 特 願 昭60-26630

⑯ 出 願 昭60(1985)2月15日

優先権主張 ⑰ 1984年2月17日 ⑱ 西ドイツ (D E) ⑲ P3405663.7

⑳ 発 明 者 クラウス・ブレフツケ ドイツ連邦共和国デー6100ダルムシュタット、フランクフルテル・シュトラッセ250

㉑ 発 明 者 ベルント・コーネ ドイツ連邦共和国デー6100ダルムシュタット、フランクフルテル・シュトラッセ250

㉒ 出 願 人 メルク・パテント・ゲゼルシャフト・ミツト・ベシユレンクテル・ハフツング  
ドイツ連邦共和国デー6100ダルムシュタット、フランクフルテル・シュトラッセ250

㉓ 代 理 人 弁理士 南 孝 夫

明 細 書

1. 発明の名称

シロ-イノシトールの製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) ミオ-イノシトールからミオ-イノソースを経てシロ-イノシトールを製造する方法であつて、酸化後に得られた混合物をエステル化に付し、容易に結晶化するミオ-イノソースのエステルを生成させ、これを次いで還元および加水分解によりシロ-イノシトールに変換することを特徴とするシロ-イノシトールの製造方法。

(2) 上記のエステル化をカルボン酸化合物またはそれらの反応性誘導体を用いて行なり特許請求の範囲第1項記載の方法。

(3) 未変換ミオ-イノシトールをミオ-イノソース含有酸化生成物から分離する方法であつて、ミオ-イノソースを容易に結晶化するエステルとして選択的に結晶化させることを特徴とする未変換ミオ-イノシトールの分離方

法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はミオ (myo) -イノシトールからシロ (scyllo) -イノシトールを製造する方法に関する。

植物群および動物群に広く見出される天然産物であるシロ-イノシトールについて多大の製造方法がすでに知られており、たとえばミオ-イノシトールのミオ-イノソースへの生物学的酸化および還元による方法 [Th. Posternak: Helv. Chim. Acta, 24, 1045頁 (1941年)]; ヘキサヒドロキシベンゼンの水素添加による方法 [R. C. Anderson および E. S. Wallis: J. Am. Chem. Soc., 70, 293頁 (1948年)]; ペンタアセチル-ミオ-イノソースの NaBH<sub>4</sub> による還元および加水分解による方法 [N. Z. Stanazev および M. Kates: J. Org. Chem., 26, 912頁 (1961年)]; D-キシロ-ヘキソス-5-ウロースのミオ-イノソースへの塩基性縮合および還元による方法 [D. F. Kiely および H. G. Fletscher:

J. Am. Chem. Soc. 90、3289頁(1968年)] ;  
 およびシーストリオキサートリスーローホモベンゼンの親核的開環による方法[R. Schwesinger, H. Frits および H. Prinsbach : Angew. Chem. 85、1110(1973年)]がある。

ミオーイノシトールの軸方向のヒドロキシル基をPt/O<sub>2</sub>でミオーイノソースに選択的に接触酸化し[K. Heyne および H. Paulsen : Chem. Ber. 86、833頁(1953年)および Angew. Chem. 69、600頁(1957年)参照]そして、このミオーイノソースを還元する[D. Reymond : Helv. Chim. Acta. 59、492頁(1957年)参照]方法は安価に、容易に入手できる原料物質から出発して、できるだけ少ない合成工程および精製工程で所望の生成物を導くものと見做されている。

しかしながら、このミオーイノシトールの酸化においては、75~80%程度の変換率が得られるだけであるので、後に続く還元においてシロイノシトールを高純度で得るためには、未変換原料物質を分離しなければならない。Heyne

従つて、本発明はミオーイノシトールからミオーイノソースを経てシロイノシトールを製造する方法に関し、本発明の方法は酸化後に得られた混合物をエステル化に付し、ここで容易に結晶化するミオーイノソースのエステルを生成させ、これを次いで還元および加水分解によりシロイノシトールに変換する方法である。さらにまた、本発明は未変換ミオーイノシトールをそのミオーイノソース含有酸化生成物から分離する方法に関し、この方法はミオーイノソースを容易に結晶化するエステルとして選択的に結晶化することを特徴とする方法である。

ミオーイノシトールの酸化は原則的に、いずれか慣用の方法により、たとえば生物学的酸化により、またはN-プロモスクシンイミド、炭酸銀/セライトあるいは塩素/ピリジンのような選択的酸化剤を用いることにより実施することができる。酸化は貴金属触媒、好ましくは白金触媒および酸素を用いる接触脱水素として、30~80°C、特に45~60°Cで水溶液中で行なうと

および Paulsen により示唆されたミオーイノソースのフェニルヒドラゾンを経る方法はパイロットプラントまたは工業的規模で受容されうる費用では実施することができず、さらにまた流出液の望ましくない汚染をももたらすものである。さらにまた、実験により、このフェニルヒドラゾン方法は再生産が極めて困難であることが判明した。

本発明の目的は、前記の欠点があるとしてもほんのわずかの程度にすぎない、シロイノシトールの改善された合成方法およびミオーイノソース含有酸化生成物から未変換ミオーイノシトールを分離する改善された方法を見い出すことにある。

この目的は、ミオーイノシトールの酸化後に得られた混合物をエステル化処理に付し、ミオーイノソースを容易に結晶化するエステルとして選択的に結晶化する方法により達成された。このエステルは次いで還元および加水分解によりシロイノシトールに変換することができる。

好ましい。

反応混合物はさらに精製操作を行なうことなくエステル化することができる。好適には、反応混合物を、触媒を除去した後、蒸発させる。残留物を酸またはその反応性誘導体の1種でエステル化する。特に、好適な反応性誘導体は、酸のハライド、特にクロリドおよびブロミド、無水物(混合無水物を含む)、並びにアジドまたはエステル、特にそのアルキル基に1~4個のC原子を有するアルキルエステルである。

エステル化は不活性溶剤の存在で実施することができる。特に、適当な溶剤には、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリドンまたはヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド、およびジメチルスルホキシドまたはスルホランのようなスルホキシドがある。エステル化は、また、溶剤の不存在でも、たとえば、反応成分を単純に混合することにより、場合により、強酸の存在下に、有利に実施することができる。反応器

度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。これらの温度で、エステル化反応は一様に、15分～48時間後に完了する。

エステル化の特定の反応条件は、実質上、使用する酸またはそれらの反応性誘導体の性質に依存して変わる。従つて、遊離のカルボン酸は一般に、強酸、たとえば塩酸または硫酸のような鉱酸の存在下に反応させる。好適な反応方法は、反応混合物を、酸の無水物（好ましくは、無水酢酸、無水プロピオン酸または無水酪酸のような無水カルボン酸）または酸クロリドと反応させる方法である。この反応は、酸性媒質で行なうと好ましく、重要な酸としては、塩酸または硫酸のような鉱酸、 $p$ -トルエンスルホン酸のような有機酸およびルイス酸がある。

しかしながら、この反応はまた塩基性媒質中で、たとえば炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは重炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩または重炭酸塩、酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウムのようなアルカ

リ金属の酢酸塩、水酸化カルシウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジンまたはキノリンのような有機塩基の存在で、実施することもできる。

特に適当な酸は、脂肪族カルボン酸（たとえば、酢酸、プロピオン酸または酪酸）、あるいは芳香族カルボン酸（たとえば安息香酸）である。置換されている安息香酸もまた使用できる。

エステル化からの反応混合物は、それ自体既知である方法で後処理し、ミオイノソースのエステル誘導体を適当な溶剤から結晶化により得る。特に好適な溶剤は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ- $n$ -プロピルエーテルまたはジ- $n$ -ブチルエーテルのようなエーテル、アセトンまたはメチルエチルケトンのようなケトン、メタノール、エタノール、 $n$ -プロパノールまたはイソプロパノールのようなアルコール、酢酸エチルのようなエステル、あるいはこれらの溶剤の混合物である。主とし

てエーテルよりなり、アルコールを1～10容量分、特に2～5容量分含有する溶剤混合物は特に好適なものである。

ミオイノソースの容易に結晶化するエステル誘導体はミオイノシトールのエステル誘導体をほとんど実質的に含有せず、シロ-イノシトールの製造に、またはその他の意図する用途に使用することができる。一般に、さらに再結晶させると、融点の低下が生じる。

ミオイノソースのエステル誘導体を還元および加水分解に付してシロ-イノシトールを生成させる反応は原則的にいずれか既知の方法により実施することができるが、既知の方法を修正し、または組合せて行なうと好ましい〔A. Kirsch, C. Von Sonntag および D. Schulte-Frohline: J. Chem. Soc. Perkin II, 1975, 1334頁および N. Z. Stanazez および M. Kates による J. Org. Chem. 26, 912頁 (1961年) 参照〕。ミオイノソースのエステル誘導体はホウ素水素化ナトリウム/メタノールを用いて還元する。

ホウ酸塩を分離するために、反応混合物を酸性にし、次いでメタノールを繰返して加え、次いで減圧することなく蒸留する。純粋なシロ-イノシトールが、残留物から結晶化により得られる。

次例は本発明を説明するものであるが、本発明はこれにより制限されないものである。

#### 白金触媒の製造

水125 ml中の酸化白金(II) 8.5 gを室温で大気圧下に攪拌しながら、水素吸収が完全に止むか、または実質的に遅くなるまで(約24時間)、水素添加する。この処理で、金属鏡または磨いた金属片の沈着物により認識できる過-水素添加は回避すべきである；さもなければ、活性が減少する。この方法で得られた白金懸濁液から減圧の反復適用により水素を除去する。生成物は後に続く方法に直接使用することができる。この触媒は、数回にわたる反応サイクルで使用することができる。

ペンタ-0-アセチル-ミオイノソース

水 700 ml とミオ-イノシトール 16.0 g と酸化白金(Ⅲ) 8.5 g の水素添加により得られた Pt 触媒との攪拌した混合物に、50～55℃で酸素流を5時間通す。触媒を次いで除去する；触媒は繰返し使用できる。母液を蒸発させ、反応混合物に無水酢酸 106 ml と濃硫酸 6 ml との混合物を水で冷却しながら加え、混合物を室温で24時間攪拌する。反応混合物を水 500 ml 上に注ぎ入れ、酢酸エチルで3回抽出し、集めた有機相を各回 100 ml の飽和重炭酸ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で3回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで蒸発させる。残留物にメタノール 10 ml を先ず加え、次いでエーテル 300～400 ml を加え、混合物を一夜にわたり冷却させておく。生成した結晶沈殿を吸引濾取し、エーテルですすぐ。収量：11 g；融点：205～209℃。

このようにして得られたペンタアセテートは 400 MHz NMR スペクトルでミオ-イノシトールのヘキサアセテートによる僅かな汚染を依然と

して示すが、さらに精製することなくシロ-イノシトールの製造方法に使用できる。

#### シロ-イノシトール

無水メタノール 125 ml 中のホウ素水素化ナトリウム 0.75 g の溶液を無水メタノール 125 ml 中のミオ-イノソースのペンタアセテート 5.0 g の攪拌した懸濁液に室温に加え、次いで攪拌を室温で30分間続ける。溶液を 2 N 塩酸で酸性にし、次いで 20 ml まで蒸発させる。ホウ酸塩を分離するために、メタノール各回 200 ml を繰返し加え、次いでメタノールを留去する。混合物を次いで蒸発乾燥させ、残留物を水 30～50 ml に溶解し、溶液をカチオン交換カラム〔レバチック (Levatic) SC 102 H 100 g〕上で濾過し、カラムを次いで母液が中性反応を示すまで水ですすぐ。水溶液を約 20 ml まで蒸発させ、メタノール 200～250 ml を加え、混合物を冷却させる。

細かい無色結晶として沈殿したシロ-イノシトールを吸引濾取し、次いでメタノールですすぐ。収量：1.6～1.8 g；融点：345～347℃。

母液を蒸発させることにより、第2回目の生成物として純度の低い結晶生成物を得ることができる。

#### 手続補正書 (方式)

昭和60年6月27日

特許庁長官 志賀 宇 殿

#### 1. 事件の表示

昭和60年特許願第26630号

#### 2. 発明の名称

シロ-イノシトールの製造方法

#### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 ドイツ連邦共和国D-6100グルムシュタット、

フランクフルテル・シュトラッセ250

名称 メルク・パテント・ゲゼルシャフト・

ミット・ベシユレンクテル・ハフツング

#### 4. 代理人

住所 東京都千代田区豊町3丁目2番地

相互第一ビル

電話 (265) 9849

氏名 弁理士(7270) 南 孝 夫

#### 5. 補正命令の日付

昭和60年5月8日

(発送日：昭和60年5月28日)

#### 6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

特許出願人 メルク・パテント・ゲゼルシャフト・  
ミット・ベシユレンクテル・ハフツング

代理人 弁理士 南 孝 夫



## 7. 補正の内容

- (1) 明細書、2頁10行の「による方法」の記載の後に、  
「(ティーエツチ ポステルナーク氏 ヘルベチア シ  
ミカ アクタ)」の記載を挿入する。
- (2) 同、2頁12行の「による方法」の記載の後に、「(ア  
ール シイ アンダーソン氏およびイー エス ウオリ  
ス氏のジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサ  
イエティー)」の記載を挿入する。
- (3) 同、2頁16行の「による方法」の記載の後に、「(エ  
ヌ ゼット スタナツエフ氏およびエム ケイツ氏のジ  
ャーナル オブ オーガニック ケミストリー)」の記  
載を挿入する。
- (4) 同、2頁末行の「による方法」の記載の後に、「(デ  
イー エフ キーリー氏およびエツチ ジー フレッツ  
チャー氏のジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソ  
サイエティー)」の記載を挿入する。
- (5) 同、3頁3行の「による方法」の記載の後に、「(ア  
ール シュベージンガー氏、エツチ フリッツ氏および  
エツチ プリッツバツハ氏のアンゲバンテ ヘミー)」  
の記載を挿入する。
- (6) 同、3頁8行の「触媒化し」の記載の後に、「(ケー

ハインズ氏およびエツチ ポールセン氏のヘミツシエン  
ペリヒテ)」の記載を挿入する。

(7) 同、3頁9行の「および」の記載の後に、「(アンゲ  
バンテ ヘミー)」の記載を挿入する。

(8) 同、3頁11行の「を還元する」の記載の後に、「(デ  
イー レイモンド氏のヘルベチア シミカ アクタ)」  
の記載を挿入する。

(9) 同、3頁末行～4頁1行の「Herns および Paulsen」  
の記載を、「ハインズ氏およびポールセン氏 (Royns お  
よび Paulsen)」と訂正する。

(10) 同、9頁14行の「好ましい」の記載の後に、「(エー  
キルシユ氏、シー フオン ソンターク氏およびデー  
シユルター フローリン氏のジャーナル オブ ケミカ  
ル ソサイエティー パーキン II, 1975, 1334頁およ  
びエヌ ゼット スタナツエフ氏およびエム ケイツ氏  
による ジャーナル オブ オーガニック ケミストリ  
ー)」の記載を挿入する。

以 上